

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 710 268

②1 N° d'enregistrement national :

93 11258

⑤1 Int Cl^e : A 61 K 47/40 , 9/70

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22.09.93.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Cuine Alain et De Jong Hendrik Jan.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 31.03.95 Bulletin 95/13.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Utilisation de β -cyclodextrines partiellement méthylées comme promoteurs d'absorption dans la préparation de compositions pharmaceutiques pour l'administration transcutanée de principes actifs.

⑤7 La présente invention concerne l'utilisation de β -cyclodextrines partiellement méthylées comme promoteurs d'absorption dans la préparation de compositions pharmaceutiques pour l'administration transcutanée de principes actifs.

FR 2 710 268 - A1



La présente invention concerne l'utilisation de β -cyclodextrines partiellement méthylées comme promoteurs d'absorption dans la préparation de compositions pharmaceutiques pour l'administration transcutanée de principes actifs.

5 Les cyclodextrines sont en général connues pour leurs propriétés solubilisantes de nombreuses substances qui permettent d'obtenir des complexes d'insertion solubles dans l'eau. C'est le cas, en particulier, des compositions pharmaceutiques décrites dans le brevet DE 3118218. Il a été montré, d'autre part, que les cyclodextrines, et plus particulièrement la diméthyl- β -cyclodextrine, étaient capables d'augmenter la biodisponibilité d'hormones sexuelles ou de l'insuline lors d'une administration par voie nasale (EP 349091 ; Pharm.
10 Res., 7, 500-503, 1990 ; Pharm. Res., 8, 588-592, 1991).

Il a été présentement montré que les β -cyclodextrines partiellement méthylées permettaient d'augmenter, de façon surprenante, le passage transdermique de principes actifs.

Ces β -cyclodextrines partiellement méthylées peuvent ainsi être avantageusement utilisées comme promoteurs d'absorption dans des compositions pharmaceutiques pour la libération
15 immédiate ou prolongée de principes actifs par voie transcutanée comme les pommades, les crèmes, les gels, les lotions ou les dispositifs transdermiques.

Parmi les β -cyclodextrines partiellement méthylées, on peut citer les diméthyl- β -cyclodextrines ou de degré de substitution voisin (comme le RAMEB[®] de WACKER, le PMCD[®] de RINGDEX ou les diméthyl- β -cyclodextrines commercialisées par CHINOÏN ou
20 NIHON CHEMICS), les triméthyl- β -cyclodextrines ou les méthyl- β -cyclodextrines.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également renfermer un ou plusieurs excipients, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables. Parmi ces excipients, on peut citer les solvants comme l'éthanol, le polyéthylène glycol, le propylène glycol, le diméthylisosorbide, les tensioactifs comme les Tweens[®], les copolymères
25 éthylène/vinylacétate (Elwax[®]...), les adhésifs comme les adhésifs acryliques, les acides gras saturés ou insaturés, ou leurs dérivés, les polymères, les huiles, les dérivés siliconés, les conservateurs, les antioxydants...

Dans ces compositions pharmaceutiques, les quantités de β -cyclodextrines partiellement méthylées seront comprises entre 0,1 et 50 % de la masse totale de la composition,
30 préférentiellement entre 0,5 et 10 %.

Parmi les principes actifs entrant dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on peut citer les estrogènes comme l'estradiol, les progestatifs, les médicaments à visée cardiovasculaire, les β -bloquants, les antagonistes calciques, et d'autres agents hypotenseurs, les vasodilatateurs coronariens, les cardiotoniques, les vasodilatateurs périphériques, les vasodilatateurs cérébraux, les antipyrétiques, les analgésiques, les bronchodilatateurs, les antispasmodiques, les antiarthritiques, les antitumoraux, les vitamines, les corticostéroïdes, les hormones polypeptidiques...

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Mise en évidence de l'augmentation du passage transcutané de l'estradiol en présence de β -cyclodextrines partiellement méthylées.

Un test in vitro de perméabilité cutanée est réalisé à l'aide d'une cellule de diffusion appelée cellule de Frans (Frans, T.J., 1975, J. Invest. Dermatol. 64, 190-195), dans laquelle un fragment de peau dermatomée à 500 μ m de rat "hairless" de 8 semaines sépare le compartiment extérieur et le compartiment récepteur. La cellule est maintenue à 32°C, le milieu récepteur est constitué d'un mélange alcool-eau (70-30 v/v). Des prélèvements sont effectués en continu durant 24 heures à un débit de 0,2 ml/min. Les prélèvements correspondant à 1 heure sont regroupés et dosés.

Exemple 1 : Composition pharmaceutique sous forme d'une lotion

Estradiol	5 g
RAMEB®	48,875 g
Solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N	q.s.p. pH 7,4
Eau pour préparation injectable.....	q.s.p. 1000 ml

Exemple 1a : Lotion témoin sans RAMEB**Exemple 2** :

Composition pharmaceutique sous forme d'un dispositif transdermique

	Estradiol	0,5 g
5	Elwax 40W®	45,6 g
	Acide oléique	20,0 g
	Adhésif acrylique	29,0 g
	RAMEB®	4,9 g

Exemple 2a : Dispositif témoin sans RAMEB

- 10 Les résultats obtenus dans le test de perméabilité cutanée sont regroupés ci-dessous :

	Exemple	Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
	1	2,4
	1a	1,2
	2	3,5
15	2a	1,0

Ces résultats montrent que l'utilisation du RAMEB® permet d'obtenir un flux d'estradiol 2 fois plus important pour la lotion et 3,5 fois plus important pour le dispositif transdermique.

REVENDICATIONS

- 1/ Utilisation de β -cyclodextrines partiellement méthylées comme promoteurs d'absorption dans la préparation de compositions pharmaceutiques pour l'administration transcutanée de principes actifs.**
- 5 **2/ Utilisation de β -cyclodextrines partiellement méthylées selon la revendication 1 caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est un dispositif transdermique.**
- 3/ Utilisation de β -cyclodextrines partiellement méthylées selon la revendication 1 caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont des pommades, des crèmes, des lotions ou des gels.**
- 10 **4/ Utilisation de β -cyclodextrines partiellement méthylées selon la revendication 1 caractérisée en ce que la quantité de β -cyclodextrine partiellement méthylée est comprise entre 0,1 et 50 % de la masse totale de la composition.**

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 490478
FR 9311258

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US-A-4 849 425 (N.KONDO) * revendications 1,4-6,13,18 * * colonne 1, ligne 37 - ligne 42 * * colonne 5, ligne 8 - ligne 17 * * colonne 5, ligne 29 - ligne 30 * * colonne 5, ligne 67 * * colonne 10, ligne 5 * ---	1,3,4
Y	DATABASE WPI Week 9246, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-376272 (46) * abrégé * & JP-A-04 275 235 (HISAMITSU PHARM. CO.LTD.) 30 Septembre 1992 ---	1-4
Y	DATABASE WPI Week 9310, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-080321 (10) * abrégé * & JP-A-05 025 046 (TANABE SEIYAKU CO.) 2 Février 1993 ---	1-4
Y	US-A-4 978 532 (TAHANY EL-RASHIDY) * revendications * -----	1-4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CLS)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
4 Mai 1994		Scarponi, U
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : thèse ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

☐ Generate Collection

L14: Entry 17 of 40

File: DWPI

Mar 31, 1995

DERWENT-ACC-NO: 1995-141009

DERWENT-WEEK: 199519

COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Use of beta-cyclodextrin(s), pref. methylated - to aid transcutaneous passage of pharmaceutical compsns.

INVENTOR: CUINE, A; DE JONG, H J

PRIORITY-DATA: 1993FR-0011258 (September 22, 1993)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
FR 2710268 A1	March 31, 1995	N/A	006	A61K047/40
AU 9474111 A	April 6, 1995	N/A	000	A61K047/40
CA 2132511 A	March 23, 1995	F	000	A61K047/40
EP 649653 A1	April 26, 1995	F	000	A61K009/70
JP 07247223 A	September 26, 1995	N/A	003	A61K047/40
ZA 9407401 A	July 26, 1995	N/A	007	A61K000/00

INT-CL (IPC): A61K 0/00; A61K 9/06; A61K 9/70; A61K 47/40; C08B 0/00; C08L 0/00

ABSTRACTED-PUB-NO: FR 2710268A

BASIC-ABSTRACT:

Use of beta -cyclodextrins (I), partic. methylated beta -cyclodextrins, as absorption promoters in the prepn. of pharmaceutical compsns. for transcutaneous administration, is new.

USE - (I) may be added to transdermal compsns. contg. oestrogens, e.g. oestradiol, progestatives, cardiovascular agents, beta -blockers, calcium antagonists, hypotensive agents, coronary vasodilators, cardiotonics, peripheral vasodilators, cerebral vasodilators, antipyretics, analgesics, bronchodilators, antispasmodics, antiarthritics, antitumour agents, vitamins, corticosteroids and polypeptide hormones.